

## 骨形成不全症の治療

田中 弘之

岡山済生会総合病院 小児科

キーワード：ビスフォスフォネート、パミドロネート、ゾレドロネート、骨折、コラーゲン

### Bisphosphonate treatment in osteogenesis imperfecta

Hiroyuki Tanaka

Department of Pediatrics, Okayama Saiseikai General Hospital

#### はじめに

カナダの Glorieux らが骨形成不全症に対しビスフォスフォネートの周期的点滴静注を行い骨折頻度を減少させることができるとの発表を行ってから約15年を経過した。我が国においても我々の施設からの成績を皮切りに、本治療は重症の骨形成不全症に対し広く行われるようになっていく。しかし、希少疾患であり本治療法の有効性について、質の高いエビデンスは未だに乏しい。本稿では、骨形成不全症の概要とビスフォスフォネート治療の現状について概説する。

#### 骨形成不全症とは

骨形成不全症は骨の脆弱性を主徴とする遺伝性の骨疾患である。骨形成不全症の原因はⅠ型コラーゲンの質的あるいは量的異常である。分子異常は多岐にわたり臨床症状の軽重は症例によりまちまちである。つまり、新生児期の致死性のものから、家族内発症で初めて気づかれるほとんど無症状の軽症例まで存在する。

臨床分類は Sillence の分類（表1）が広く用いられている。しかし、現在この分類は以下に述べるような理由により見直すべきである。即ち、ビスフォスフォネートの点滴静注によって易骨折性の管理が可能となつて致死型と定義されるⅡ型であっても生存することが可能となつてきていること、不均一な疾患群であると考えられてきた骨形成不全症Ⅳ型から、臨床的特徴によって新しい疾患群としてⅤ型<sup>1)</sup>、Ⅵ型<sup>2)</sup>、Ⅶ型<sup>3)</sup>、Ⅷ型、Ⅸ型が分類され、Ⅴ型をのぞくⅧ型では各々の

責任遺伝子も明らかになっている<sup>4-8)</sup>からである。

骨形成不全症Ⅰ型の大部分はⅠ型コラーゲン遺伝子（COL1A1）の対立遺伝子の片側が機能を喪失し、 $\alpha 1$ 鎖が正常の半分しかないことにより発症する。この場合、産生されたⅠ型コラーゲン分子そのものは正常で量のみ異常であり、骨の質に影響することは少なく比較的軽症である。コラーゲン分子の基本構造は Gly-X-Y（Gly はグリシンで X, Y は他のアミノ酸）の繰り返しであり、グリシンが helix 形成の中心部分に存在して3本の分子を結びつける役割を果たしている。このため、グリシンにおけるアミノ酸置換はコラーゲンの分子構造を大きく変化させ、質的な異常を引き起こすこととなり、重症の骨形成不全症を発症する。アミノ酸置換の位置や、置換アミノ酸の種類によっても症状は大きく異なる。即ち、変異が triple helix が形成される C 端に近ければ近いほど重症となる。分子量の大きなアミノ酸への置換は小さなアミノ酸への置換よりも重症である。COL1A2 の変異は COL1A1 の変異に比べ重症となる。

#### ビスフォスフォネート療法の実際

Glorieux らが骨形成不全症に対するビスフォスフォネートの周期的点滴静注の有効性を報告<sup>9,10)</sup>して以来、本治療が骨形成不全症の内科的治療の標準として受け入れられつつある<sup>11)</sup>。わが国においても多くの患者が本療法の恩恵を受けている。しかしながら、希少疾患であり骨折予防をエンドポイントとした二重盲検試験がなされていないために、我が国ではもちろん、FDA や EMA でも正式には認められていない。成長途上の小児においては、生物学的半減期の長いビスフォスフォネートは長期間にわたり骨内に沈着し、長期の安全性に問題が生じる可能性も正式な認可を妨げる要

平成24年1月受理

\*〒700-8511 岡山市北区伊福町1-17-18

電話：086-252-2211 FAX：086-255-2224

E-mail：hrtanaka@saiseidr.jp

表1 Sillenceの分類

Type		骨変形	青色強膜	象牙質形成不全	臨床上的特徴	遺伝様式
I	A	±	+	—	もっとも軽症 基本的に骨変形を認めない。	常優
	B	±	+	+		
II		++	+/-	?	胎生致死型 A：太い肋骨，太い長管骨 B：正常から細い肋骨，太い長管骨 C：様々な程度の太さの肋骨， 細くねじれた長管骨	常優 モザイク 常劣(?)
III		++	+/-	+	無治療で生存する中でもっとも重症 逆三角形の顔，重度の側彎	常優 常劣
IV	A	±	—	—	I型とIII型の中間の重症度 白色もしくは灰白色の強膜	常優 常劣
	B	±	—	+		

因となっている。

Glorieux らの最初の報告は3歳以上で1年に2回以上病的骨折を繰り返す症例に対し，パミドロネート（アレディア®）を1mg/kg，4時間以上かけて3日間連続点滴静注しこれを2年以上4ヵ月周期で繰り返すというものであった。また，その後に報告された3歳未満の症例に対する投与では0.5mg/kgを同様に3日間連続点滴静注し，6～8週周期で繰り返し行っている。これらを総合的に見ると，全ての年齢において，約12～9mg/kg/年という計算になる。薬剤は0.1mg/mlとなるように生理食塩水で溶解して用いる。

通常，初回投与時には発熱（多くは38.5℃以上），上気道感染症様症状，低カルシウム血症，白血球減少などの随伴症状を伴うが，投与開始後1週間以内に軽快する。低カルシウム血症は無症候性であるが，欧米からの報告ではビタミンDの摂取量が400IU/日となるように補充しているものが多い。保険診療下で用いることのできる非活性型ビタミンDの存在しない我が国では，血液検査でイオン化Caが1.15mmol/L以下である場合には，活性型ビタミンD（1αビタミンD 0.025～0.05μg/kg）の内服を併用している施設が多い。

また，3歳以上の症例においては外来通院で月に一度1mg/kgの点滴静注が行われ，その有効性も示されている。

Glorieux らが当初パミドロネートを用いた理由は当時経静脈的に投与可能なビスフォスフォネート製剤がパミドロネートのみであったためである。その後強

力な静注用ビスフォスフォネート製剤ゾレドロネート（ゾメタ®）が，悪性腫瘍の骨転移治療薬として広く用いられるようになり，ゾレドロネートの骨形成不全症における骨折予防効果についてパミドロネートとの間で比較試験がなされた。その詳細はまだ正式な論文として発表されてはいないが，FDAのレポートによると，ゾレドロネートは，0.025～0.05mg/kg，30分以上かけて点滴静注しそれを3ヵ月に一度繰り返すという方法で投与され，パミドロネートを用いた従来の方法と遜色のない有効性安全性が示されたとのことである。しかしながら，このレポートにおいても，「骨への長期間の沈着のため，ゾレドロネートの使用は潜在的な危険を利益が上回る場合にのみ限定すべきである」と強調されている。

骨粗鬆症診療においては経口製剤の投与が主流であり効果をあげている。同様に骨形成不全症においても経口製剤が有効であると考えられる。しかし，139人の骨形成不全症患者を対象としたアレンドロネートの2年間の二重盲検試験<sup>12)</sup>では骨密度の増加（約+1SDの改善）は観察されたものの新規骨折の頻度には有意な差を認めることはなかったという。しかし，この検討では平均2回程度の骨折頻度を示す平均11歳の症例が対象であること，試験薬：偽薬の割合が3：1で偽薬群が少なすぎたことなどの問題があり，この成績をもって経口薬が無効であると判断することは早計である。我々は，骨折頻度が少なく，骨密度の低値が著しい学童期の維持療法として用いており，骨量の維持に

効果をあげている。

## ビスフォスフォネート療法の効果

Glorieux らの最初の報告では、3歳以上で年間2回以上骨折を生じていた例を対象としており、骨折頻度は治療によって1.7回/年と減少している。また、3歳未満の低年齢症例を対象とした場合、非治療対照群の骨折頻度が年間 $6.3 \pm 1.6$ 回であったのに対し、治療群では $2.6 \pm 2.5$ と著しい減少が報告されている。我々の成績でも、投与前年 $7.06 \pm 8.63$ 回あった骨折回数は、全例において減少をみせ、投与開始後 $0.996 \pm 1.5$ 回となっている<sup>13)</sup>。しかし、治療開始後にも骨折はゼロになるわけではない。本治療により骨痛が軽減する結果、患児の身体活動が活発になり、階段からの転落など受傷機会が増加し、骨折が増加する。このような骨折は治療開始早期に生じており注意が必要である。

骨折予防効果の他、骨痛の改善、骨密度の増加、骨折頻度の減少、握力の増加などの効果が得られている。特に骨痛の改善は劇的であり、点滴静注を行って2、3週以内に観察される。この効果が、乳児例における食欲の改善や年長児における握力の増加に関連している。その結果、乳児例では成長障害の改善が認められる。

本治療によって、腰椎では骨密度の増加の他、椎体も大きくなり、圧潰した椎体が元の形にまで復することすら観察される<sup>14)</sup>。長管骨では、皮質骨幅が増加する結果、骨幹部の骨量の増加が見られる（図1）。な

お、周期的にパミドロネートの点滴投与を行うと骨幹端に骨端線と平行して走る骨硬化線がパミドロネートの投与時期と一致して認められるが、これはパミドロネートによって成長軟骨が石灰化し残存した状態を表している。

骨のリモデリングの抑制は骨に微小損傷を蓄積させる結果ともなる。現に骨形成不全症ではないが、小児例に過剰なパミドロネート投与による骨のリモデリングの停止（大理石骨病類似の状態）と骨折の増加が報告されており<sup>15)</sup>、本治療の持つ潜在的な危険に注意が必要である。骨吸収活性は骨折の治癒過程においても必要であり、骨吸収を抑制することにより骨折治癒が遷延する危険が考えられる。このためビスフォスフォネートの投与の直前には骨レントゲン像で明らかな骨折が無いことを確認し、急性期の骨折が確認されれば投与は延期すべきである。我々はこのような過度の骨吸収抑制を予防するため、各投与の前には尿中NTXを測定し、小児の基準値を下回らないように投与間隔や投与量の調節を行っている。

骨粗鬆症治療のビスフォスフォネート治療で問題となっているのは、顎骨壊死と大腿骨非定型骨折である。これまでに小児において報告はないが、注意が必要である。

また、女児に投与する場合には、胎児への影響が懸念されるが、妊娠中に投与されなければ胎児への影響は少ないとされている。

## おわりに

最近発表されたCochrane database メタアナリシス<sup>16)</sup>を皮切りに最近3編の系統的レビューが発表されている<sup>17,18)</sup>。これらのメタアナリシスの結論は①骨形成不全症に対するビスフォスフォネート治療は骨密度の増加作用は確かにある、②しかし、骨折の予防やその他の有効性については不十分である、③短期的な安全性には大きな問題は無いが、長期の安全性についてもエビデンスは不十分であるとしている。重症例では明らかに骨折頻度は減少しており、このようなベネフィットがリスクを上回ると判断される症例にのみ適応を限定すべきであると考える。

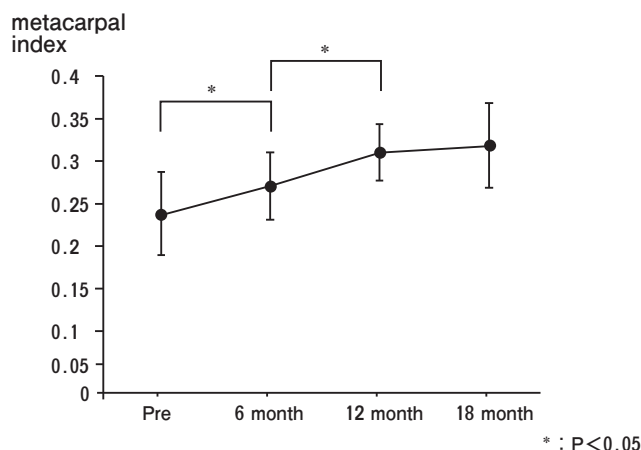


図1 パミドロネート治療開始後の metacarpal index  
Metacarpal index：中手骨の骨幹部中央横断面における皮質骨幅を骨幅で除した値。パミドロネート治療によって骨皮質幅が増加しているのが明らかである。

## 文 献

- 1) Glorieux FH, Rauch F, Plotkin H, Ward L, Travers R, Roughley P, Lalic L, Glorieux DF, Fassier F, Bishop NJ : Type V osteogenesis imperfecta : a new form of brittle bone disease. *J Bone Miner Res* (2000) 15, 1650-1658.
- 2) Glorieux FH, Ward LM, Rauch F, Lalic L, Roughley PJ, Travers R : Osteogenesis imperfecta type VI : a form of brittle bone disease with a mineralization defect. *J Bone Miner Res* (2002) 17, 30-38.
- 3) Ward LM, Rauch F, Travers R, Chabot G, Azouz EM, Lalic L, Roughley PJ, Glorieux FH : Osteogenesis imperfecta type VII : an autosomal recessive form of brittle bone disease. *Bone* (2002) 31, 12-18.
- 4) Barnes AM, Chang W, Morello R, Cabral WA, Weis M, Eyre DR, Leikin S, Makareeva E, Kuznetsova N, Uveges TE, Ashok A, Flor AW, et al. : Deficiency of cartilage-associated protein in recessive lethal osteogenesis imperfecta. *N Engl J Med* (2006) 355, 2757-2764.
- 5) Cabral WA, Chang W, Barnes AM, Weis M, Scott MA, Leikin S, Makareeva E, Kuznetsova NV, Rosenbaum KN, Tiffit CJ, Bulas DI, Kozma C, et al. : Prolyl 3-hydroxylase 1 deficiency causes a recessive metabolic bone disorder resembling lethal/severe osteogenesis imperfecta. *Nat Genet* (2007) 39, 359-365.
- 6) Morello R, Bertin TK, Chen Y, Hicks J, Tonachini L, Monticone M, Castagnola P, Rauch F, Glorieux FH, Vranka J, Bächinger HP, Pace JM, et al. : CRTAP is required for prolyl 3-hydroxylation and mutations cause recessive osteogenesis imperfecta. *Cell* (2006) 127, 291-304.
- 7) Homan EP, Rauch F, Grafe I, Lietman C, Doll JA, Dawson B, Bertin T, Napierala D, Morello R, Gibbs R, White L, Miki R, et al. : Mutations in SERPINF1 cause Osteogenesis imperfecta Type VI. *J Bone Miner Res* (2011) 26, 2798-2803.
- 8) Kelley BP, Malfait F, Bonafe L, Baldrige D, Homan E, Symoens S, Willaert A, Elcioglu N, Van Maldergem L, Verellen-Dumoulin C, Gillerot Y, Napierala D, et al. : Mutations in FKBP10 cause recessive osteogenesis imperfecta and Bruck syndrome. *J Bone Miner Res* (2011) 26, 666-672.
- 9) Plotkin H, Rauch F, Bishop NJ, Montpetit K, Ruck-Gibis J, Travers R, Glorieux FH : Pamidronate treatment of severe osteogenesis imperfecta in children under 3 years of age. *J Clin Endocrinol Metab* (2000) 85, 1846-1850.
- 10) Glorieux FH, Bishop NJ, Plotkin H, Chabot G, Lanoue G, Travers R : Cyclic administration of pamidronate in children with severe osteogenesis imperfecta. *N Engl J Med* (1998) 339, 947-952.
- 11) Cheung MS, Glorieux FH : Osteogenesis Imperfecta : update on presentation and management. *Rev Endocr Metab Disord* (2008) 9, 153-160.
- 12) Ward LM, Rauch F, Whyte MP, D'Astous J, Gates PE, Grogan D, Lester EL, McCall RE, Pressly TA, Sanders JO, Smith PA, Steiner RD, et al. : Alendronate for the treatment of pediatric osteogenesis imperfecta : a randomized placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* (2011) 96, 355-364.
- 13) 篠原麻由 : 骨形成不全症に対するビスフォスフォネートの効果. *日小児会誌* (2002) 106, 1427-1433.
- 14) Land C, Rauch F, Munns CF, Sahebjam S, Glorieux FH : Vertebral morphometry in children and adolescents with osteogenesis imperfecta : effect of intravenous pamidronate treatment. *Bone* (2006) 39, 901-906.
- 15) Whyte MP, Wenkert D, Clements KL, McAlister WH, Mumm S : Bisphosphonate-induced osteopetrosis. *N Engl J Med* (2003) 349, 457-463.
- 16) Phillipi CA, Remington T, Steiner RD : Bisphosphonate therapy for osteogenesis imperfecta. *Cochrane Database Syst Rev* (2008) CD005088.
- 17) Castillo H, Samson-Fang L : Effects of bisphosphonates in children with osteogenesis imperfecta : an AACPD systematic review. *Dev Med Child Neurol* (2009) 51, 17-29.
- 18) Bachrach LK, Ward LM : Clinical review 1 : Bisphosphonate use in childhood osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* (2009) 94, 400-409.